

Aus dem Institut für Zuchthygiene
der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. K. Zerobin)

**Die Uterusinvolution beim Rind unter der
Wirkung des synthetischen
 β -Rezeptoren-Blockers Kö 1366**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Veterinär-Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
PETER MEIER
Tierarzt
von Kirchberg (Kt. St.Gallen)

genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. K. Zerobin, Referent
Prof. Dr. E. Jenny, Korreferent

Zürich 1982



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Zuchthygiene
der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. K. Zerobin)

**Die Uterusinvolution beim Rind unter der
Wirkung des synthetischen
 β -Rezeptoren-Blockers Kö 1366**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Veterinär-Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
PETER MEIER
Tierarzt
von Kirchberg (Kt. St.Gallen)

genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. K. Zerobin, Referent
Prof. Dr. E. Jenny, Korreferent

Zürich 1982



Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

=====

1. Einleitung	7
2. Versuchspräparat	13
3. Fragestellung	15
4. Methodik	16
5. Ergebnisse	21
6. Diskussion	38
7. Zusammenfassung	48
8. Literaturverzeichnis	49

1. Einleitung

=====

Für die Rentabilität in der Rinderproduktion ist die Dauer der Zwischenkalbezeit von ausschlaggebender Bedeutung. Neben Fütterung (28,61), Haltung, Dauer der vorausgegangenen Günstzeit (69), Geburtsverlauf, Milchleistung (73) und allgemeinem Gesundheitszustand wird sie insbesondere vom Verlauf des Puerperiums bestimmt.

Als Puerperium wird die Zeitspanne vom Abgang der Nachgeburt bis zur fast vollständigen Rückbildung der weiblichen Geschlechtsorgane in jenen anatomischen und funktionellen Zustand bezeichnet, in dem sie sich vor der Trächtigkeit befanden (54); mit dem Abschluss des Puerperiums sind die Voraussetzungen für eine erneute Konzeption erfüllt. In zahlreichen Arbeiten der letzten Jahre über den Verlauf des Puerperiums wird seine wichtige Rolle für die nachfolgende Fruchtbarkeit hervorgehoben (1,5,16,18,19,38,41,48,49,53,59,65), indem die Serviceperiode nach einem gestörten Puerperium länger ist als nach normaler Puerperalphase. Darüberhinaus stellten Bach (8) und Rüsse (57) eine direkte Beziehung zwischen Puerperalverlauf und Konzeptionsbereitschaft bzw. Konzeptionserfolg fest. In einer Herde von 47 Kühen erfolgten nach verzögerter Uterusinvolution erste Brunst und Konzeption durchschnittlich 15 Tage später als nach ungestörtem Puerperium (57).

Damit wird auf ein wesentliches - klinisch erfassbares - Kriterium in der Beurteilung des Puerperalverlaufes, auf die Uterusinvolution hingewiesen. Sie dauert unter ungestörten Verhältnissen zwischen 3 und 7 Wochen:

Buch et al. (16)	42 Tage bei Primiparen 47 Tage bei Pluriparen
Casida und Wisnicky (20)	27,8 Tage (Casida) 31,3 Tage (Wisnicky)
Morrow et al. (48)	25-30 Tage
Rasbech (53)	18-20 Tage bei Erst- und Zweitgebärenden 20-25 Tage bei älteren Kühen
Richter und Götze (54)	20-25 Tage bei Primiparen 25-30 Tage bei Pluriparen
Rüsse (56)	25 Tage

Schulz (59) 28 Tage

Tennant et al. (63) 28 Tage

Die unterschiedlichen Angaben lassen sich darauf zurückführen, dass sie an ungleichen Versuchsherden und anhand verschiedener Versuchsparameter erhoben wurden. Ueberdies bestehen Anhaltspunkte dafür, dass die Uterusinvolution auch von Umweltfaktoren beeinflusst und durch sinngemässe Optimierungsmassnahmen verkürzt werden kann (45,49,70).

Ergänzend zu klinischen Erhebungen wurde der Involutionsprozess mittels histologischer Untersuchungen von Plazentomen verfolgt. Die Beurteilung der Gewebeproben liess erkennen, dass histologische Um- und Aufbauvorgänge erst mit 6 Wochen abgeschlossen werden (31,44,68).

Störungen des Involutionsgeschehens - verzögerte Involution bis hin zu Allgemeinstörungen im Gefolge von Genitalinfekten - verlängern die Serviceperiode, indem sie das intakte Funktionieren der utero-ovariellen Wechselmechanismen beeinträchtigen. Es liegt deshalb sowohl im Interesse des Landwirts als auch des Tierarztes, den Puerperalverlauf systematisch zu kontrollieren. Da sich nicht alle Puerperalstörungen sofort klinisch manifestieren (6,7,17,46), darf sich die tierärztliche Handlung nach Arbeiter (5) nicht auf die Behandlung klinisch erfassbarer Puerperalerkrankungen beschränken, sondern soll bei jedem Tier eine vollständige gynäkologische Untersuchung zwischen dem 15. und 20. Tag post partum umfassen.

Unter den prophylaktischen und therapeutischen Massnahmen für einen ungestörten Puerperalverlauf kommt im Rahmen der postulierten tierärztlichen Kontrolle der Erkennung und Behandlung einer verzögerten Uterusinvolution erstrangige Bedeutung zu; aus einer Studie an 1634 Kühen von Tennant (64) geht hervor, dass bei Tieren mit verzögerter Uterusinvolution gehäuft chronische Endometritiden auftraten, die allerdings nicht per rectum, sondern per vaginam diagnostiziert wurden. Entsprechende Beobachtungen wurden von Morrow et al. (48) beschrieben.

Bostedt et al. (13) erzielten bei 201 Kühen allein mittels regelmässiger Kontrolle (siehe Tab. 1) und einer gegebenenfalls frühzeitigen Therapie eine Reduktion der Zwischenträchtigkeitszeit von 111,4 Tagen auf 78,5 Tage.

Tab. 1: Rektale Befunde an 201 Rinderuteri während der ersten 7 Wochen p.p.
(nach Bostedt et al., (13)).

Rektaler Befund	Anzahl Tiere				
	6 - 8 Tage p.p.	12 - 17 Tage p.p.	20 - 26 Tage p.p.	30 - 34 Tage p.p.	38 - 42 Tage p.p.
nicht abgrenzbar	51 = 25.4%	4 = 2.0%			
abgrenzbar	131 = 65.3%	50 = 24.9%	8 = 4.0%	1 = 0.5%	
umfassbar	19 = 9.4%	144 = 71.6%	65 = 32.3%	12 = 6.0%	3 = 1.5%
vollständig involviert		3 = 1.5%	126 = 63.7%	188 = 93.5%	198 = 98.5%

Eine prophylaktische Behandlung mit Ergometrin und Ergocristin brachte keine signifikante Verbesserung gegenüber Kontrolltieren; als Nebentbefund stellten die Autoren fest, dass die beiden Präparate auch bei Uterusatoni (Retentio secundinarum, Lochiometra) keine deutliche Wirkung hervorriefen.

Offensichtlich bestehen enge Zusammenhänge zwischen dem Involutionsprozess einerseits und der Resistenz des Endometriums gegen bzw. seiner Anfälligkeit für bakterielle Infektionen. Cseh (22) postulierte deshalb 2 Ziele für eine Therapie im Puerperium: Förderung der Uteruskontraktionen und Erhöhung der Endometriumsresistenz. Diese Forderung wurde von Uterusbefunden anderer Autoren untermauert: Nach Wohanka (71,72) können sich Infektionserreger nur in einem sich verzögert involvierenden Uterus vermehren. Kudlac (41) verfolgte bei 11 Kühen den Bakteriengehalt der Lochialflüssigkeit und stellte dabei einen Anstieg von $33,5 \cdot 10^3$ Keimen pro ml in den ersten post-partum-Tagen auf $6,5 \cdot 10^6$ Keimen pro ml zwischen dem 9. und 11. Tag p.p. fest, auf den eine massive Reduktion folgte. Die initiale Zunahme und der anschliessende Abfall des Keimgehaltes der Gebärmutter p.p. können als physiologisches Geschehen betrachtet werden, an dessen zeitlichem Verlauf hormonale und neurovegetative Mechanismen beteiligt sein dürften. Die Ergebnisse experimentell hervorgerufener Infektionen der postpartalen Gebärmutter unterstützen diese Ansicht.

Neben der antimikrobiellen Prophylaxe und Therapie im Puerperium ist der Einsatz myometriumsaktiver Substanzen wie Ocytocin, Mutterkornalkaloide, Reinigungstränke, Oestrogene, Stilbene und Gestagene weit verbreitet.

Ueber die Anwendung von Ocytocin liegen zahlreiche Arbeiten vor (3,4,9,10,11, 30,33,75), aus denen hervorgeht, dass dieses (Wehen)-Hormon im Puerperium nur unter ganz bestimmten Voraussetzungen eine gewisse, vornehmlich kurzfristige Wirkung und kaum prophylaktische Bedeutung besitzt. An 96 Kühen mit gestörtem Puerperium und bekannter Anamnese verfolgte Schvarc (60) mittels Gummiballonkymographie die Wirkung von Ocytocin, Hormotonin (=synthetisches Ocytocin) und Methylergometrin auf die Uterusmuskulatur. Abgesehen von der verabreichten Dosis schien insbesondere die aktuelle Reaktionsbereitschaft des Myometriums über das Ausmass des Präparateeffektes zu entscheiden: Keiner der 3 Wirkstoffe vermochte den Uterus zu beeinflussen, wenn dieser akut infiziert war. Ocytocin erwies sich zu Beginn des Puerperiums am wirksamsten - in einer Phase also, in der das Myometrium durch Oestrogene für eine Ocytocinwirkung praekonditioniert ist. Wiederholte Ocytotingaben verminderten allerdings den Effekt.

In jenen Fällen, in denen Ocytocin bloss eine schwache Kontraktion auslöste, konnte seine Wirkung erhöht werden, indem gleichzeitig Kaliumchlorid verabreicht wurde; Schvarc (60) erklärte diesen Befund mit einer Zunahme des Membranpotentials der Myometriumszellen durch Kaliumionen, so dass dessen Reaktionsbereitschaft für Ocytocin erhöht wurde.

In seinen Untersuchungen über die Uterusbewegungen bei Kühen während der Geburt und der Nachgeburtsphase stellte Zerobin (75) fest, dass bei Nachgeburtverhalten der Uterus die Fähigkeit zu rhythmischen Kontraktionen - auch unter exogener Ocytocin-Zufuhr - verloren hatte. Erst 3 Wochen post partum - in der Zwischenzeit waren Antibiotika in den Uterus eingebracht worden - zeigte sich wieder eine geringe Spontanmotorik, und Ocytotingaben vermochten den Uterusinnendruck wieder zu erhöhen. Darüber hinaus liess sich beobachten, dass nach Abhebern der Lochialflüssigkeit und Spülen mit warmem Wasser der sonst nicht kontrahierbare Uterus durch Ocytocin zu deutlichen Kontraktionen stimuliert werden konnte.

Nach Benesch und Steinmetzer (11), welche die Wirksamkeit der Mutterkorndroge selbst (*Secale cornutum*) und deren galenischer Zubereitungen (*Extractum Fungi Secalis* und *Extractum Fungi Secalis fluidum*) am puerperalen Rinderuterus unter-

suchten, besitzen diese Präparate keine kontraktionsfördernden Eigenschaften. Stubbe et al. (62) bezeichneten die Wirkung der Mutterkornalkaloide als unsicher. Auch haben bisherige Studien am Institut für Zuchthygiene der Universität Zürich (unveröffentlichte Befunde) erbracht, dass Methylergobasinmaleinat (Methergin^R) die Kontraktilität des Rinderuterus nicht zu fördern vermag.

Die Myometriumsaktivität der Oestrogene besteht darin, dass sie die Sensibilität der glatten Myometriumszellen erhöhen sollen (41). Nach einer täglichen Gabe von Oestradiol (10 mg) und/oder Progesteron (50 mg) vom 12. bis zum 23. Tag p.p. stellten Foote und Hunter (26) fest, dass die Zwischenkalbezeit bei jenen Tieren am kürzesten war, die Oestradiol allein oder in Kombination mit Progesteron erhalten hatten, während die alleinige Progesteronverabreichung diesen Parameter nicht beeinflusste. Eine zweimalige Injektion von 10 mg Oestradiol am 17. und 25. Tag p.p. verkürzte sowohl Rastzeit als auch Serviceperiode (24). Analoge Versuche, allerdings mit geringeren Oestradioldosen (0,05 mg und 0,1 mg über mehrere Tage) bestätigten diese Erfolge nicht, sondern führten zu einer gegenüber Kontrolltieren um 1 Tag verlängerten Involutionszeit (47).

Auch mit Stilbenen konnten keine signifikanten Effekte ausgelöst werden. Casida und Wisnicky (20) behandelten Kühe in den ersten 9 Stunden nach der Geburt mit 20 mg Diäthylstilboestrol-Propionat; Uterusinvolution, Rastzeit und Serviceperiode unterschieden sich nicht von den entsprechenden Parametern bei Kontrolltieren; immerhin soll die Zystenhäufigkeit nicht erhöht worden sein, obwohl Rommel und Rommel (55) die Gefahr der Ovarzystenbildung erwähnten und auf den ausbleibenden Abbau der Stilbene in der Leber zurückführten.

Gestagene werden auf Grund ihres Rebound-Effekts eingesetzt. Gunzler und Jöchle (34) verabreichten ihren Versuchstieren vom 15. bis 35. Tag p.p. täglich 10 mg Chlormadinonazetat und berichteten, dass nach Absetzen der Medikation innert 10 Tagen 84,5% der Tiere in eine vollwertige Brunst gekommen waren. Für den erfolgreichen Ausgang dieser Behandlung ist ein ungestörtes Puerperium eine selbstverständliche Voraussetzung. Dass Gestagene per se kaum eine Myometriumsaktivität besitzen, scheinen die Versuche von Foote et al. (25) zu zeigen, indem eine einmalige Progesteroninjektion am 14. Tag p.p. zu keiner Beschleunigung der Uterusinvolution, sondern eher zu einer verlängerten Rastzeit und Serviceperiode führte.

Die per os zu verabreichenden Reinigungsstränke enthalten neben Natr. sulfur. insbesondere pflanzliche Extrakte wie Oleum Sabinae, Oleum Terebinthinae und

Balsamum Copaivae. Die perorale Gabe von Terpentinöl und Copaivbalsam in geeigneter Trägersubstanz war vor allem durch die Arbeit von Frasca (27) bekannt geworden. Nach Hartmann (35) sind die Wirkungen dieser Agenzien jener von Herba Sabinae gleichzustellen, welche in einer starken Hyperämisierung der Bauch- und Beckenorgane bestehen. Ueber entsprechende Ergebnisse berichtete Wyssmann (74).

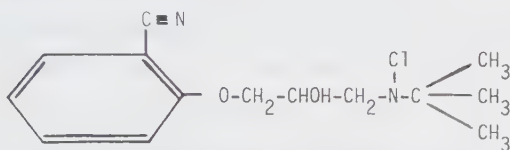
Die herkömmlichen prophylaktischen und therapeutischen Massnahmen erfüllen nur teilweise und unter bestimmten Voraussetzungen die Intentionen des Tierarztes; es liegt deshalb nahe, dass Agenzien mit anderem Wirkungsort und -modus hypothetisch in Betracht gezogen und auf ihre Wirkung im Experiment geprüft werden. Nachdem - wie unter 2. näher dargestellt - β -Rezeptorenblocker bei Frauen in der Geburtshilfe erfolgreich eingesetzt worden waren, indem sie eine durch Betamimetika hervorgerufene Wehenhemmung durchbrechen können (50), wurde erwogen, ob β -Rezeptorenblocker auch am Tier analoge Wirkungsmechanismen entfalten könnten. Zwar gelangte diese Wirkstoffgruppe in der Veterinärmedizin wegen ihrer herz- und kreislaufwirksamen Eigenschaften im Zusammenhang mit stressbedingten Situationen wie Hunde- und Pferderennen (29) sowie zur Prophylaxe des stressbedingten Herztodes beim Schwein (29) bereits zum Einsatz, doch fehlten bis heute Literaturhinweise über eine mögliche Beeinflussung der Uterusinvoluktion beim Tier.

2. Versuchspräparat

=====

Kö 1366 enthält den von der Firma C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim (BRD) synthetisierten Beta-Rezeptoren-Blocker Bunitrolol, dessen Struktur in Abb. 1 dargestellt ist.

Abb. 1: Chemische Struktur von Bunitrolol



Bunitrolol = o-(2-hydroxy-3-(tert. butylamino)-propoxy)-benzonitril-chlorid

Die von der Herstellerfirma zur Verfügung gestellte und als Kö 1366 deklarierte wässrige Injektionslösung enthält 4 mg Bunitrolol pro ml und ist im Handel nicht erhältlich.

Aus dem möglichen Wirkungsspektrum von Bunitrolol wurde insbesondere sein Einfluss auf Herz und Kreislauf klinisch untersucht. Kucharczyk et al. (40) verfolgten an Hunden die Wirkung von Kö 1366 auf Koronarfluss, Herzschlagfrequenz und Herzminutenvolumen in Ruhe und während körperlicher Arbeit. In Ruhe vermochte der Wirkstoff keinen der erwähnten Parameter zu beeinflussen; bei Belastung hingegen betrug die Zunahme der Herzschlagfrequenz bei den behandelten Tieren lediglich 60% der Zunahme bei den Kontrolltieren. Das Herzminutenvolumen war - verglichen mit jenem entsprechend belasteter Kontrolltiere - bei den Versuchshunden unter niedriger Belastung um 10%, unter hoher Belastung um 20% verringert. Der Koronarfluss veränderte sich nach Kö-Applikation bei allen Belastungen parallel zum Herzminutenvolumen.

Gilfrich und Rahn (32) untersuchten die beta-adrenolytischen Wirkungen von Kö 1366 und 2 weiteren Beta-Blockern auf Herz und Kreislauf an 35 Menschen. Als Mass dafür diente unter anderem die Hemmung der Tachykardie, welche durch Isoproterenol (ein β -Rezeptorenstimulator) erzeugt wurde. Die Versuche zeigten, dass Kö 1366 bereits in weit geringerer Dosierung als die anderen Präparate die Isoproterenol-induzierte Tachykardie zu hemmen vermochte. Daneben wurde festgestellt, dass Kö 1366 Herzminutenvolumen, peripheren Gefässwiderstand,

arteriellen und venösen Druck sowie Schlagvolumen nicht signifikant beeinflusste.

Ebenfalls am Menschen bestimmten Petersen et al. (52) Eintritt und Dauer der Wirkung von Kö 1366 und anderer Beta-Sympatholytika. Im Gegensatz zu den oben erwähnten Autoren benutzten sie zum Nachweis des negativ-adrenolytischen Effekts der β -Sympatholyse anstelle der medikamentös erzeugten eine Belastungstachykardie, indem sie Frauen und Männer vor und nach Einnahme der Präparate körperliche Leistungen vollbringen liessen. Aus den elektrokardiographisch ermittelten Herzfrequenzen ging hervor, dass Bunitrolol die Ruhefrequenz wiederum nicht oder nur wenig zu beeinflussen vermochte, während es die Belastungsfrequenz signifikant senken konnte. Die Wirkung zeigte sich bereits 30 Minuten nach der Einnahme und hielt über 24 Stunden an.

Klemp et al. (39) erstellten an 6 Männern Dosis-Wirkungskurven für Kö 1366. Im Dosisbereich von 0,5 bis 10 mg fanden sie eine atypische Dosis-Wirkungs-Beziehung: Nach einem Wirkungsoptimum bei 3 mg führten höhere Dosen zu einer geringeren Frequenzminderung. Die Autoren sehen in diesem Phänomen eine sympathikomimetische Eigenwirkung des Bunitrolols, die tierexperimentell auch nachgewiesen wurde (Literaturhinweise ebenda). Bunitrolol wäre damit ein partieller Agonist und kein reiner Antagonist.

Kuroiwa et al. (42) berichteten über therapeutische Anwendungen von Kö 1366 bei 29 Menschen mit Herzarrhythmien, Angina pectoris und weiteren ischämischen Herzkrankheiten. Von 10 Patienten mit Angina pectoris wurden nach oraler Verabreichung von 10-50 mg während 2 Wochen 3 als geheilt beschrieben. Die Behandlung verschiedener Arrhythmieformen war allerdings von unterschiedlichem Erfolg begleitet. In 4 Fällen, die unter Belastung Arrhythmien gezeigt hatten, konnte die Störung durch die Therapie mit Kö 1366 zwar behoben werden, bei anderen Patienten wurde jedoch bloss eine verminderte Häufigkeit der Krankheitssymptome erreicht. Unter den während der Behandlung aufgetretenen Nebenwirkungen waren gastrointestinale Störungen am augenfälligsten.

Neben diesen herzspezifischen Wirkungen wurde auch der anderen Beta-Rezeptoren-Blockern eigene lokalanästhetische Effekt für Bunitrolol untersucht; wie Honnorat (37) in seinen Versuchen an Hunden zeigen konnte, war dieser jedoch für Kö 1366 gering.

Die Halbwertszeit von Bunitrolol bei Kühen ist nicht bekannt. Beim Menschen hat es eine lange Halbwertszeit (52).

3. Fragestellung

=====

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, anhand klinischer und hormonanalytischer Untersuchungen eine mögliche Wirkung des Beta-Rezeptorenblockers "Kö 1366" auf die Uterusinvolution beim Rind abzuklären. Insbesondere sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. Kann durch die Applikation von Kö 1366 der zeitliche Abschluss des Puerperiums beeinflusst werden?
2. Kann durch Kö 1366 die Erstkonzeptionsrate erhöht werden?
3. Kann mit Kö 1366 die Zwischenkalbezeit verkürzt werden?
4. Sind Fruchtbarkeitsstörungen nach Kö 1366-Medikation seltener?

4. Methodik

=====

4.1. Rahmenbedingungen

Die Feldversuche wurden während der Monate Oktober bis April der Jahre 1976/77 bzw. 1978/79 an 206 Versuchs- und 221 Kontrolltieren durchgeführt. 3 der 38 Betriebe, die etwa zur Hälfte einer Viehzuchtgenossenschaft angehörten, lagen in der Zentral- und 35 in der Ostschweiz.

4.2. Allgemeiner Versuchsplan

- | | |
|----------------------|---|
| 1-2 Tage p.p. | 1) Anamnestische Erhebungen
2) Gynäkologische Untersuchung
3) Blutentnahme
4) Intramuskuläre Verabreichung des Präparates
5) Entnahme der 1. Milchprobe am 1. Untersuchungstag
6) Beginn der täglichen peroralen Verabreichung des Präparates am Tag nach der 1. Untersuchung während einer Woche. |
| 2. Woche p.p. | 1) Kontrolle der Uterusinvolution
2) 2. Milchprobe |
| 3. Woche p.p. | 1) Kontrolle der Uterusinvolution
2) 3. Milchprobe |
| 4. Woche p.p. | 1) Kontrolle der Uterusinvolution
2) 4. Milchprobe |
| 5. Woche p.p. | 1) Kontrolle der Uterusinvolution
2) 5. Milchprobe |
| Folgeuntersuchungen: | 1) Im Anschluss an die Versuchsphase im engeren Sinn wurden die folgenden Parameter erhoben:
- Fruchtbarkeitsstörungen
- Zeitraum zwischen Geburt und 1. Brunst |

- Zeitraum zwischen Geburt und 1. Belegung
- Anzahl Belegungen bis zur Konzeption
- 2) Entnahme einer Milchprobe am Tag 21/22 nach der 1. Belegung
- 3) Rektale Trächtigkeitsuntersuchung (ab 8. Woche post insemin.).

Für die Kontrolltiere galt mit Ausnahme der Präparatverabreichung der gleiche Versuchsplan.

4.3. Anamnestische Erhebungen

Die anamnestischen Erhebungen basierten weitgehend auf Angaben des Landwirts und wurden in einem individuellen Protokollblatt eingetragen. Sie bezogen sich auf die folgenden Parameter:

- 1) Identität des Tieres: Alter, Rasse, Gewicht, Betriebsnummer, Anzahl bisheriger Geburten.
- 2) Puerperalstörungen bei vorletzter Geburt: Bei Vorkommen von Störungen wurde deren Art protokolliert und kodifiziert.
- 3) Verlauf der letzten Geburt und der bisherigen Post-Partum-Periode: Störungen wurden protokolliert und kodifiziert.

4.4. Gynäkologische Untersuchung

Die gynäkologische Untersuchung 1-2 Tage p.p. erstreckte sich auf die folgenden Erhebungen:

- | | |
|-------------------------------|--------------------|
| - Uterusbefund | - Zervixbefund |
| - Lochialfluss | - Vaginalbefund |
| - Abgang der Nachgeburtshäute | - Allgemeinzustand |

4.5. Blutentnahme, Plasma- und Serumgewinnung

Nach Punktion der V. jugularis wurde das Blut je in ein heparinisiertes Polypropylen-Röhrchen¹⁾ (für die Bestimmung von Tocopherol, Vitamin A, β -Carotin und Progesteron), in ein fluoridbeschicktes Polystyrolröhrchen¹⁾ (für die Bestimmung von Glukose) und in ein zusatzfreies Glasröhrchen (für die Bestimmung von Kalzium, Magnesium, anorganischem Phosphat, GOT, LDH und Cholesterin) aufgefangen. Für die Plasmagewinnung wurde das Blut unmittelbar nach der Entnahme während 5 Minuten bei 3000 U/min zentrifugiert²⁾ und das überstehende Plasma mittels Pasteurpipetten abgehebert. Die Blutproben ohne Gerinnungshemmer liess man 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen und gewann das Serum nach dem anschliessenden Zentrifugieren²⁾. Plasma und Serum wurden in Polystyrolröhrchen¹⁾ bei - 20°C bis zur Laboranalyse gelagert.

4.6. Verabreichung des Präparates

4.6.1. Injektion anlässlich der 1. Untersuchung (1-2 Tage p.p.):

Den Versuchstieren wurde das Präparat Kö 1366 nach folgendem Dosierungsschema in die Kruppenmuskulatur injiziert:

< 600 kg Körpergewicht: 12 mg Wirksubstanz Kö 1366
3 ml (4 mg/ml)-Lösung

≥ 600 kg Körpergewicht: 16 mg Wirksubstanz Kö 1366
4 ml (4 mg/ml)-Lösung

4.6.2. Perorale Applikation:

Die wässrige Lösung des Präparates Kö 1366, die sich gemäss Angaben der Herstellerfirma auch peroral anwenden lässt, wurde in 7 Portionen zu 8 ml = 32 mg in Injektionsspritzen aus Polypropylen abgefüllt. Der Landwirt wurde angewiesen, vom Tag nach der Injektion den Versuchstieren während 1 Woche täglich 1 Dosis von 32 mg bzw. 8 ml peroral zu verabreichen.

1) Firma Milian Instruments S.A., Genève

2) Hettich-Tischzentrifuge EBA III

4.7. Milchproben

Während der eigentlichen Versuchsphase wurde je eine Milchprobe am 1. Untersuchungstag (1-2 Tage p.p.) sowie weitere 4 Male in wöchentlichen Abständen entnommen, indem der Landwirt 10 ml Nachgemelk aus einem gesunden Euterviertel in ein Polystyrolröhrchen¹⁾ auffing, das 25 mg Chloramphenicol²⁾ enthielt. Die Probe wurde direkt ans Labor zur Progesteronbestimmung geschickt. Am Tag 22 nach der 1. Belegung wurde eine letzte Milchprobe zur Trächtigkeitsfrühdiagnose anhand der Progesteronkonzentration entnommen.

4.8. Kontrolle der Uterusinvolution

Der Grad der Uterusinvolution wurde durch 4 rektale Kontrollen im Abstand von 1 Woche, beginnend 1 Woche nach der 1. Untersuchung 1-2 Tage p.p., verfolgt. Für die Beurteilung dienten die folgenden Kriterien:

- Uterus nicht abgrenzbar
- Uterus abgrenzbar
- Uterus umfassbar
- Uterus vollständig involviert.

Als vollständig involviert galt eine Gebärmutter, die gänzlich im Becken lag und deren Hörner annähernd gleich gross waren. Für eine ungestörte Uterusinvolution wurde eine Dauer von 4 Wochen angesetzt. Tiere, deren Uterusinvolution innerhalb von 4 Wochen nicht abgeschlossen war, wurden bis zur vollständigen Rückbildung in Abständen von wenigen Tagen untersucht.

4.9. Laboranalysen

Die Plasmakonzentration von Vitamin A, β -Carotin und Tocopherol wurden im Department of Vitamin and Nutritional Research der Firma F. Hoffmann-La Roche in

1) Firma Milian Instruments S.A., Genève

2) Chloro-25 der Firma Veterinaria AG, Zürich: 100 μ l pro Röhrchen (250 mg Chloramphenicol/ml wässrige Injektionslösung)

Basel bestimmt (15,36). Alle übrigen Blutparameter sowie Progesteron in der Milch wurden am Institut für Zuchthygiene der Veterinär-Medizinischen Fakultät Zürich analysiert. Methodische Angaben finden sich bei Wälchli (66) für die nicht-hormonalen Parameter und bei Braun (14) für Progesteron.

4.10. Statistische Bearbeitung

Die statistische Auswertung wurde von der Firma C.H. Boehringer in Ingelheim durchgeführt. Für die Interpretation und Darstellung der Ergebnisse konnten die Dienste der Abteilung für Biometrie an der Veterinär-Medizinischen Fakultät Zürich benutzt werden.

4.11. Berechnung der Dosierung

Die Dosis beim Menschen beträgt laut Herstellerfirma 2,5 mg Kö 1366 per injectionem und 5-10 mg Kö 1366 per os. Die Firma berechnete die Dosis für die Kühe anhand der sogenannten Kleiber'schen Formel.

5. Ergebnisse

=====

5.1. Charakterisierung der Versuchs- und Kontrolltiere

5.1.1. Allgemeine Beschreibung

Tab. 2 Rassenzugehörigkeit und Körpergewicht der Versuchs- und Kontrolltiere

Abb. 2 Rassenzugehörigkeit der Versuchs- und Kontrolltiere

Abb. 3 Alter der Versuchs- und Kontrolltiere

Abb. 4 Anzahl bisheriger Geburten bei Versuchs- und Kontrolltieren

5.1.2. Anamnestische Daten

Tab. 3 Puerperalverlauf nach vorletzter Geburt bei Versuchs- und Kontrolltieren

Tab. 4 Erhebungen über die letzte Geburt bei Versuchs- und Kontrolltieren

5.2. Untersuchungsergebnisse

5.2.1. Ergebnisse der klinischen Untersuchungen

Tab. 5 Verlauf der Uterusinvolution bei Versuchs- und Kontrolltieren

Tab. 6 Involutionsgrad des Uterus 4 Wochen p.p. unter Berücksichtigung des Geburtsverlaufes bei Versuchs- und Kontrolltieren.

5.2.2. Ergebnisse der Laboruntersuchungen

Tab. 7 Blutchemische Parameter am 1./2. Tag p.p. bei Versuchs- und Kontrolltieren

Tab. 8 Progesteronkonzentration in der Milch bei Versuchs- und Kontrolltieren, gegliedert nach Involutionsgrad

5.2.3. Ergebnisse der Nachfolgeuntersuchungen

- Tab. 9 Komplikationen zwischen Geburt und Konzeption bzw. Ausschluss
 von der Zucht
- Tab. 10 Zeitraum zwischen Geburt und 1. Brunst bzw. 1. Belegung bei
 Versuchs- und Kontrolltieren
- Tab. 11 Trächtigkeitsdiagnose anhand der Progesteronkonzentration in
 der Milch am Tag 21/22 nach der 1. Belegung
- Tab. 12 Besamungserfolge bei Versuchs- und Kontrolltieren

5.1. Charakterisierung der Versuchs- und Kontrolltiere

5.1.1. Allgemeine Beschreibung

Tab. 2: Rassenzugehörigkeit und Körpergewicht der Versuchs- und Kontrolltiere

Kriterium	Versuchstiere		Kontrolltiere		Total	
	f	%	f	%	f	%
<u>Rasse</u>						
Braunvieh	152	73.8	161	72.9	313	73.3
Simmentaler Fleckvieh	19	9.2	14	6.3	33	7.7
Braunvieh x Brown Swiss	31	15.0	31	14.0	62	14.6
Simmentaler x Holstein Friesian	2	1.0	8	3.6	10	2.3
Simmentaler x Red Holstein	2	1.0	7	3.2	9	2.1
Total	206	100.0	221	100.0	427	100.0
<u>Körpergewicht (kg)</u>						
≤ 500	31	15.0	47	21.6	78	18.4
501 - 600	122	59.2	127	58.3	249	58.7
601 - 700	49	23.8	42	19.3	91	21.5
> 700	4	2.0	2	0.8	6	1.4
Total	206	100.0	218	100.0	424	100.0

f = Absolute Häufigkeit; % = Relative Häufigkeit

Abb. 2

Rassenzugehörigkeit der Versuchs- und Kontrolltiere (n = 427)

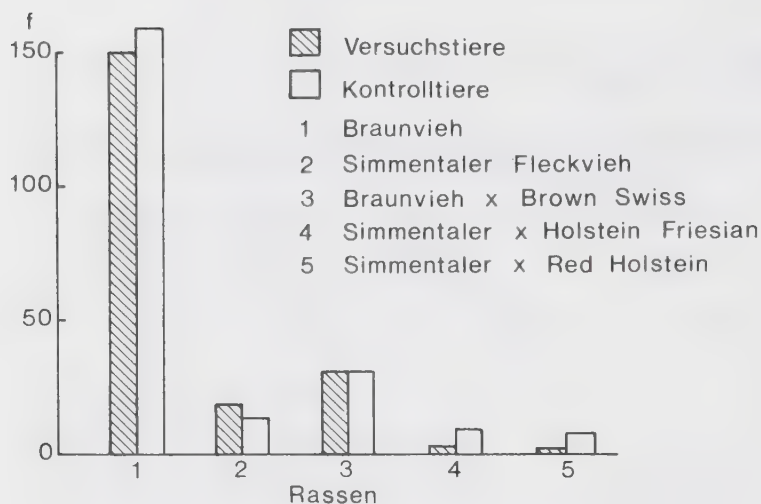


Abb. 3

Alter der Versuchs- und Kontrolltiere (n = 427)

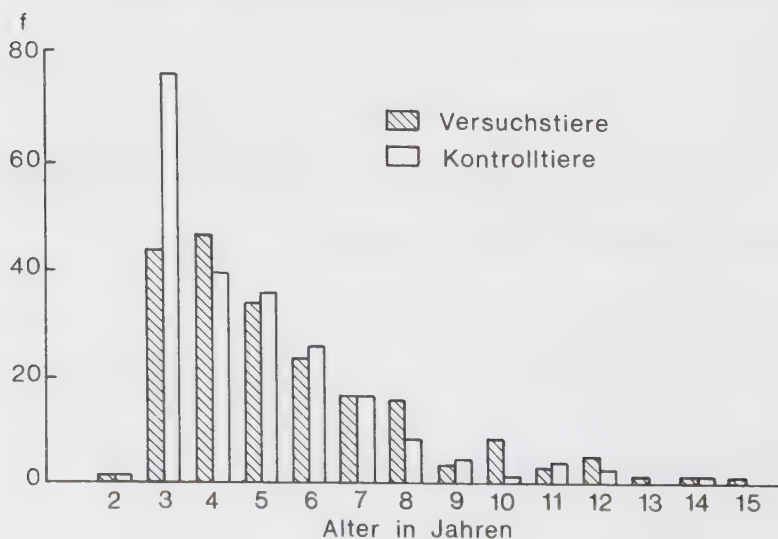
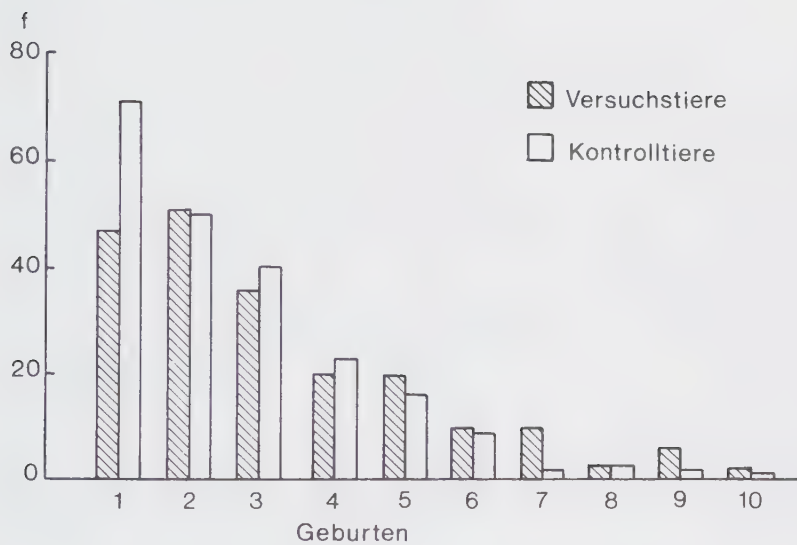


Abb. 4

Anzahl bisheriger Geburten bei Versuchs- und
Kontrolltieren (n = 427)



5.1.2. Anamnestische Daten

Tab. 3: Puerperalverlauf nach vorletzter Geburt bei Versuchs- und Kontrolltieren

Kriterium	Versuchstiere		Kontrolltiere		Total	
	f	%	f	%	f	%
<u>Verlauf</u>						
ungestört	160	77.7	194	87.8	354	82.9
gestört	46	22.3	27	12.2	73	17.1
Total (Tiere)	206	100.0	221	100.0	427	100.0
<u>Art der Puerperalstörung</u>						
Nachgeburtsverhalten	8	15.1	7	28.0	15	19.2
Lochiometra	2	3.8	0	0	2	2.6
Endometritis	25	47.2	14	56.0	39	50.0
Scheidennekrose	0	0	1	4.0	1	1.3
Ovarielle Dysfunktion	17	32.0	3	12.0	20	25.6
Anöstrie	1	1.9	0	0	1	1.3
Total (Störungen) ¹⁾	53	100.0	25	100.0	78	100.0

1) Durch kombiniertes Vorkommen mehrerer Störungen beim gleichen Individuum liegt die Summe der Einzelstörungen höher als das Total der Tiere mit Störungen.

Tab. 4: Erhebungen über die letzte Geburt bei Versuchs- und Kontrolltieren

Kriterium	Versuchstiere		Kontrolltiere		Total	
	f	%	f	%	f	%
<u>Verlauf</u>						
ungestört	197	95.6	208	94.1	405	94.8
gestört	9	4.4	13	5.9	22	5.2
Total	206	100.0	221	100.0	427	100.0
<u>Komplikationen</u>						
Schwerg Geburt	9	100.0	11	84.6	20	91.0
Torsio uteri	0	0	1	7.7	1	4.5
Kaiserschnitt	0	0	1	7.7	1	4.5
Total	9	100.0	13	100.0	22	100.0
<u>Anzahl Früchte</u>						
Einlinge	195	94.6	212	95.9	407	95.3
Zwillinge	11	5.4	9	4.1	20	4.7
Total	206	100.0	221	100.0	427	100.0

5.2. Untersuchungsergebnisse

5.2.1. Ergebnisse der klinischen Untersuchungen

Tab. 5: Verlauf der Uterusinvolutions bei Versuchs- und Kontrolltieren

Kriterium	Versuchstiere		Kontrolltiere		Total	
	f	%	f	%	f	%
<u>Untersuchung am 2./3. Tag p.p.</u>						
ohne Befund	147	71.4	161	72.9	308	72.1
Nachgeburtverhalten	19	9.2	27	12.2	46	10.8
Lochialstauung	18	8.7	18	8.1	36	8.4
Zervixverletzung	12	5.8	6	2.7	18	4.2
Scheidenverletzung	10	4.9	9	4.1	19	4.5
Total	206	100.0	221	100.0	427	100.0
<u>2. Woche p.p. (Uterusbefund)</u>						
nicht abgrenzbar	90	43.7	128	57.9	218	51.0
abgrenzbar	115	55.8	92	41.6	207	48.5
umfassbar	1	0.5	1	0.5	2	0.5
vollständig involviert	0	0	0	0	0	0
Total	206	100.0	221	100.0	427	100.0
<u>3. Woche p.p. (Uterusbefund)</u>						
nicht abgrenzbar	4	1.9	7	3.2	11	2.6
abgrenzbar	120	58.3	132	59.7	252	59.0
umfassbar	72	35.0	75	33.9	147	34.4
vollständig involviert	0	0	0	0	0	0
nicht untersucht	10	4.8	7	3.2	17	4.0
Total	206	100.0	221	100.0	427	100.0

Tab. 5 (Forts.): Verlauf der Uterusinvolutions bei Versuchs- und Kontrolltieren

Kriterium	Versuchstiere		Kontrolltiere		Total	
	f	%	f	%	f	%
<u>4. Woche p.p. (Uterusbefund)</u>						
nicht abgrenzbar	0	0	0	0	0	0
abgrenzbar	10	4.8	14	6.3	24	5.6
umfassbar	173	84.0	181	81.9	354	82.9
vollständig involviert	13	6.4	19	8.6	32	7.5
nicht untersucht	10	4.8	7	3.2	17	4.0
Total	206	100.0	221	100.0	427	100.0
<u>5. Woche p.p. (Uterusbefund)</u>						
nicht abgrenzbar	0	0	0	0	0	0
abgrenzbar	1	0.5	0	0	1	0.2
umfassbar	25	12.1	36	16.3	61	14.3
vollständig involviert	180	87.4	185	83.7	365	85.5
Total	206	100.0	221	100.0	427	100.0

Tab. 6: Involutionsgrad des Uterus 4 Wochen p.p. unter Berücksichtigung
des Geburtsverlaufes bei Versuchs- und Kontrolltieren

Uterusbefund in der 5. Woche p.p.	Versuchs- tiere		Kontroll- tiere		Total	
	f	%	f	%	f	%
<u>Vollständige Involution</u>						
nach normalem Geburtsverlauf	171	95.0	175	94.6	346	94.8
nach gestörtem Geburtsverlauf	9	5.0	10	5.4	19	5.2
Total	180	100.0	185	100.0	365	100.0
<u>Unvollständige Involution</u>						
nach normalem Geburtsverlauf	26	100.0	35	97.2	61	98.4
nach gestörtem Geburtsverlauf	0	0	1	2.8	1	1.6
Total	26	100.0	36	100.0	62	100.0

In den 62 Fällen mit unvollständiger Uterusinvolution 4 Wochen p.p. betrug die zusätzliche Dauer bis zur abgeschlossenen Involution

- für Versuchstiere (n = 26): 6 - 20 Tage ($\bar{x}$ = 11.3)

- für Kontrolltiere (n = 36): 6 - 15 Tage ($\bar{x}$ = 10.5)

Tab. 7: Blutchemische Parameter am 1./2. Tag p.p. bei Versuchs- und Kontrolltieren

Parameter	Versuchstiere					Kontrolltiere					Total				
	n	$\bar{x}$	s	$x_{\min}$	$x_{\max}$	n	$\bar{x}$	s	$x_{\min}$	$x_{\max}$	n	$\bar{x}$	s	$x_{\min}$	$x_{\max}$
Kalzium (mg/100ml)	116	7.9	1.1	4.3	10.0	85	8.3	1.4	5.5	16.7	201	8.1	1.3	4.3	16.7
Ano.Phosphat (mg/100ml)	116	5.1	1.5	2.1	9.0	85	5.2	1.2	3.0	8.1	201	5.1	1.4	2.1	9.0
Magnesium (mg/100ml)	116	2.6	0.4	1.7	3.7	85	2.6	0.4	1.6	3.4	201	2.6	0.4	1.6	3.7
Glukose (mg/100ml)	116	60.7	12.3	39.0	117.0	84	65.6	55.6	35.0	97.0	200	60.3	37.2	35.0	117.0
GOT (U/l)	115	40.9	8.7	3.6	78.7	85	40.8	7.6	28.8	69.9	200	40.8	8.2	3.6	78.7
LDH (U/l)	116	1415.0	250.1	927.0	2159.0	85	1423.0	206.7	741.0	1880.0	201	1419.0	232.2	741.0	2159.0
Cholesterin (mg/100ml)	116	84.0	17.0	41.0	132.0	85	87.0	23.3	43.0	177.0	201	86.0	20.0	41.0	177.0
β -Carotin (μ g/100ml)	111	592.0	285.2	122.0	1547.0	83	635.0	304.0	201.0	1471.0	194	610.0	293.4	122.0	1547.0
Vitamin A (IU/100ml)	111	82.0	17.0	43.0	139.0	83	82.0	17.6	46.0	118.0	194	82.0	17.2	43.0	139.0
Tocopherol (mg/100ml)	110	0.34	0.17	0.07	0.92	81	0.36	0.17	0.09	0.81	191	0.35	0.17	0.07	0.92
Progesteron (ng/ml)	115	0.34	0.18	0.04	1.09	86	0.25	0.15	0.05	0.85	201	0.30	0.17	0.04	1.09

Tab. 8: Progesteronkonzentration in der Milch (ng/ml) bei Versuchs- und Kontrolltieren, gegliedert nach Involutionsgrad

Kriterium	Versuchstiere					Kontrolltiere					Total				
	n	$\bar{x}$	$x_{\min}$	$x_{\max}$		n	$\bar{x}$	$x_{\min}$	$x_{\max}$		n	$\bar{x}$	s	$x_{\min}$	$x_{\max}$
<u>2./3. Tag p.p.</u>															
Total	192	1.46	0.1	6.1		201	1.56	0.1	6.6		393	1.51	-	0.1	6.6
<u>2. Woche p.p.</u>															
nicht abgrenzbar	79	2.40	0.1	16.0		116	2.43	0.1	8.5		195	2.42	2.11	0.1	16.0
abgrenzbar	108	2.21	0.2	10.8		85	2.13	0.2	11.9		193	2.17	1.66	0.2	11.9
umfassbar	1	0.90	0.9	0.9		1	2.20	2.2	2.2		2	1.55	0.92	0.9	2.2
vollständig involviert	0	-	-	-		0	-	-	-		0	-	-	-	-
Total	188	2.28	0.1	16.0		202	2.30	0.1	11.9		390	2.29	1.89	0.1	16.0
<u>3. Woche p.p.</u>															
nicht untersucht	10	3.94	0.4	8.2		7	5.51	0.2	15.3		17	4.59	4.30	0.2	15.3
nicht abgrenzbar	4	2.32	0.3	3.2		7	2.19	0.3	5.3		11	2.24	1.42	0.3	5.3
abgrenzbar	118	3.35	0.2	19.4		122	3.57	0.1	16.6		240	3.46	2.84	0.1	19.4
umfassbar	65	3.58	0.1	11.4		70	3.71	0.2	16.2		135	3.65	2.55	0.1	16.2
vollständig involviert	0	-	-	-		0	-	-	-		0	-	-	-	-
Total	197	3.44	0.1	19.4		206	3.63	0.1	16.6		403	3.54	2.80	0.1	19.4

Tab. 8 (Forts.): Progesteronkonzentration in der Milch (ng/ml) bei Versuchs- und Kontrolltieren, gegliedert nach Involutionsgrad

Kriterium	Versuchstiere					Kontrolltiere					Total				
	n	$\bar{x}$	$x_{\min}$	$x_{\max}$	n	$\bar{x}$	$x_{\min}$	$x_{\max}$	n	$\bar{x}$	s	$x_{\min}$	$x_{\max}$		
4. Woche p.p.															
nicht untersucht	10	3.80	0.6	6.6	7	3.66	0.4	8.3	17	3.74	2.43	0.4	8.3		
nicht abgrenzbar	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	-		
abgrenzbar	11	3.06	0.7	6.0	11	4.08	0.2	7.8	22	3.57	2.30	0.2	7.8		
umfassbar	165	4.40	0.1	19.1	167	4.71	0.1	20.2	332	4.56	3.36	0.1	20.2		
vollständig involviert	13	4.38	0.2	8.8	15	6.23	0.8	12.2	28	5.37	3.17	0.2	12.2		
Total	199	4.29	0.1	19.1	200	4.75	0.1	20.2	399	4.52	3.27	0.1	20.2		
5. Woche p.p.															
nicht abgrenzbar	0	-	-	-	0	-	-	-	0	-	-	-	-		
abgrenzbar	1	3.50	3.5	3.5	0	-	-	-	1	3.50	-	3.5	3.5		
umfassbar	22	4.31	0.5	10.2	34	5.45	0.1	14.7	56	5.00	3.49	0.1	14.7		
vollständig involviert	169	4.54	0.1	20.9	177	5.56	0.0	25.2	346	5.06	3.97	0.0	25.2		
Total	192	4.51	0.1	20.9	211	5.54	0.1	25.2	403	5.05	3.90	0.0	25.2		

Tab. 9: Komplikationen zwischen Geburt und Konzeption bzw. Ausschluss von der Zucht

Art der Komplikation	Versuchstiere		Kontrolltiere	
	Konzeption Ja	Ausschluss von der Zucht	Konzeption Ja	Ausschluss von der Zucht
ohne Komplikationen	135	1	159	2
mit Komplikationen ¹⁾	63	7	48	11
Total	198	8	207	13
Fruchtbarkeitsstörungen				
Zysten	18	2	20	2
Endometritis simplex	25	1	15	1
Endometritis simplex + Beizen	1	0	0	0
Endometritis purulenta	9	0	5	0
Unregelmässiges Umrindern	3	3	4	6
Anöstrie	2	0	3	0
Zyste und Endometritis	2	2	3	2
Afunktion der Ovarien	2	0	2	0
Sterilität ohne erkennbare Ursache	1	0	1	0
Herztod	0	0	0	1
Milchleistung zu gering	0	0	0	1
Ausschlussgrund unbekannt	0	1	0	0

1) Durch kombiniertes Vorkommen mehrerer Komplikationen beim gleichen Individuum liegt die Summe der Lin-
zeilkomplikationen höher als das Total der Tiere mit Komplikationen (vergl. auch Tab. 11).

Tab. 10: Zeitraum zwischen Geburt und 1. Brunst bzw. 1. Belegung bei Versuchs- und Kontrolltieren

	Versuchstiere					Kontrolltiere					Total				
	n	$\bar{x}$	s	$x_{\min}$	$x_{\max}$	n	$\bar{x}$	s	$x_{\min}$	$x_{\max}$	n	$\bar{x}$	s	$x_{\min}$	$x_{\max}$
1. Brunst bzw. 1. Belegung															
1. Brunst (Tage p.p.)	205	47.6	29.4	0 ¹⁾	232	221	45.8	26.1	1 ²⁾	155	426	46.7	27.7	0	232
1. Belegung (Tage p.p.)	206	67.9	25.0	27	232	221	66.0	22.5	30	167	427	66.9	23.7	27	232

1) Ein Tier zeigte nach Aussage des Besitzers bereits am Tag der Geburt deutliche Brunstsymptome.

2) Ein Tier zeigte nach Aussage des Besitzers bereits am Tag nach der Geburt deutliche Brunstsymptome.

Tab. 11: Trächtigkeitsdiagnose anhand der Progesteronkonzentration in der Milch
am Tag 21/22 nach der 1. Belegung

Progesteron (ng/ml)	Laborbefund		Rektaler Befund	
	Interpretation	n	unträchtig	trächtig
< 7,0	unträchtig	112	112	0
7,0 - 10,0	Trächtigkeit fraglich	20	12	8
> 10,0	trächtig	282	50	232

Tab. 12: Besamungserfolge bei Versuchs- und Kontrolltieren

	Versuchstiere						Kontrolltiere						Total							
	Belegungsnummer						Belegungsnummer						Belegungsnummer							
	n	1	2	3	4	5	n	1	2	3	4	5	6	n	1	2	3	4	5	6
Konzeption																				
ja	198	116	53	21	7	1	207	128	55	14	8	1	405	244	108	35	15	2	1	
nein	8	90	34	13	4	1	13	92	34	19	7	3	0	21	182	68	32	11	4	0
Total	206	206	87	34	11	2	220	220	89	33	15	4	426	426	176	67	26	6	1	
Erstkonzeptionsrate ¹⁾		56.3						58.2						57.3						
Konzeptionsrate ²⁾		96.1						94.1						95.1						
Konzeptionsindex ³⁾		1.61						1.56						1.58						
Gesamtindex ⁴⁾		1.72						1.75						1.73						

$$1) \text{ Erstkonzeptionsrate (12)} \quad (\%) = \frac{\text{Anzahl gravide Tiere nach Erstbesamung}}{\text{Anzahl Erstbesamungen}} \cdot 100$$

$$2) \text{ Konzeptionsrate, bezogen auf alle Besamungen (Zit. nach 23)} \quad (\%) = \frac{\text{Anzahl gravide Tiere}}{\text{Anzahl ein- u. mehrmals besamte Tiere}} \cdot 100$$

$$3) \text{ Konzeptionsindex (Zit. nach 23)} = \frac{\text{Anzahl Besamungen bei graviden Tieren}}{\text{Anzahl gravide Tiere}}$$

$$4) \text{ Gesamtindex (Zit. nach 23)} = \frac{\text{Anzahl aller Inseminationen}}{\text{Anzahl gravide Tiere}}$$

6. Diskussion

=====

An der Steuerung der Uterusmotorik ist - neben Hormonen und Elektrolyten im intra- und extrazellulären Raum - das sympathische Nervensystem mitbeteiligt. Die neuralen Sympathikusreize werden über Fasern, welche die glatte Muskelzelle umspinnen und zum Teil mit feinen Nervenendigungen in sie eindringen, durch die Ueberträgersubstanz Noradrenalin der glatten Muskelzelle "mitgeteilt"; auch können die Ueberträgerstoffe auf humoralem Weg auf die glatte Muskelzelle wirken. Zellseitig stehen für die Aufnahme des Neurotransmitters Rezeptoren bereit, über welche die Information an die Zellmembran bzw. ins Zellinnere weitergeleitet wird.

Die Tatsache, dass klassische Adrenalin-Antagonisten wie Ergotamin an der glatten Muskulatur lediglich die erregenden, nicht aber die hemmenden Wirkungen der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin aufheben können, liess Ahlquist (2) 2 Typen adrenerger Rezeptoren postulieren: 1) α -Rezeptoren, die in Verbindung mit Adrenalin und Noradrenalin eine erregende Wirkung veranlassen, und 2) β -Rezeptoren, die zusammen mit den genannten Transmittern einen hemmenden Effekt auslösen. Sinngemäss werden Substanzen, die zur Blockade des einen oder andern Rezeptortyps führen, α - bzw. β -Rezeptoren-Blocker oder kurz α -Blocker bzw. β -Blocker genannt; ihrer Wirkung nach gehören sie zur Gruppe der Sympathikolytika.

Aufgrund näherer Untersuchungen der Rezeptoreigenschaften lassen sich die β -Rezeptoren weiter in β_1 - und β_2 -Rezeptoren unterteilen. Hinsichtlich Organspezifität finden sich β_1 -Rezeptoren insbesondere in Vorhof, Kammer, Sinusknoten und Atrioventrikularknoten des Herzens, während in den Bronchien und im Myometrium überwiegend β_2 -Rezeptoren vorkommen.

Nach diesen Modellvorstellungen lassen sich die unter 2. erwähnten Herz- und Kreislaufphänomene analysieren: Adrenalineffekte auf Sinusknoten bzw. Ventrikel eines unter Belastung stehenden Herzens können durch Applikation eines β -Blockers wie Kö 1366 reduziert werden; die angeführten Untersuchungsergebnisse wiesen auch daraufhin, dass Kö 1366 ein wirksamer β_1 -Blocker ist. Ob es sich dabei um einen ausschliesslich β_1 -spezifischen Effekt handelt, oder ob sich sein Wirkungsspektrum auch auf die im Myometrium vorhandenen β_2 -Rezeptoren erstreckt, soll anhand der Untersuchungsergebnisse diskutiert werden.

Unserer Versuchsplanung lagen folgende Ueberlegungen zugrunde: Während die bekannte kardiostimulierende Wirkung adrenerger Reize von β_1 -Rezeptoren vermittelt wird, kommt an Bronchien, Gefässen, Darm und Uterus der tonussenkende Effekt durch β_2 -Rezeptoren zustande. Werden am Uterus β -Rezeptoren durch das Versuchspräparat blockiert, so unterbleibt die von ihnen übertragene motilitätshemmende Sympatikusbewirkung; für die Aufnahme der sympathischen Transmittersubstanz stünden nach wie vor die α -Rezeptoren zur Verfügung, durch deren Vermittlung die Sympatikusbewirkung eine Erhöhung des Tonus und gegebenenfalls eine Kontraktionszunahme erwirken könnten.

Die eigenen Versuche zur Ueberprüfung dieser Hypothese wurden so angelegt, dass an Versuchs- und Kontrolltieren die gleichen rein klinischen und klinisch-chemischen Parameter erhoben und miteinander verglichen wurden. Irgendwelche Unterschiede in den Messgrössen zwischen den beiden Tiergruppen könnten dann auf die Wirkung des β -Blockers zurückgeführt werden.

Ein derartiger Vergleich ist allerdings nur statthaft, wenn Versuchs- und Kontrollgruppe eine ausgeglichene und damit vergleichbare Zusammensetzung in mehrfacher Hinsicht aufweisen. Mit Versuchsbeginn trachtete man deshalb danach, betriebspezifische Einflüsse auszugleichen, indem innerhalb eines Bestandes gleichviele Tiere der Versuchs- bzw. Kontrollgruppe zugeteilt wurden. Die Charakterisierung der Tiere (5.1.) zeigte, dass sie hinsichtlich Rasse, Körpergewicht, Alter und Anzahl bisheriger Geburten gleichmässig auf die 2 Gruppen verteilt waren. Bezüglich des Puerperalverlaufes nach der vorletzten Geburt (Tab. 3) wie auch in Bezug auf die Geschehnisse bei der letzten Geburt (Tab. 4) kann die Zusammensetzung der Versuchs- und Kontrollgruppen ebenfalls als ausgewogen betrachtet werden. Die Uterusbefunde am 2./3. Tag post partum (Tab. 5) lassen erkennen, dass bei beiden Gruppen annähernd gleiche Verhältnisse vorgelegen hatten. Aus der Gegenüberstellung der blutchemischen Parameter der Versuchs- und Kontrolltiere zu Versuchsbeginn (Tab. 7) kann eine nahezu vollständige Uebereinstimmung nicht nur der Mittelwerte, sondern auch der Minimal- und Maximalwerte herausgelesen werden. Angesichts dieser Daten aus Anamnese, klinischer und blutchemischer Voruntersuchungen darf gefolgert werden, dass Versuchs- und Kontrolltiere ein weitgehend homogenes und damit vergleichbares Tiermaterial darstellten, und dass im Laufe des Versuches auftretende Unterschiede als Folge des verabreichten β -Blockers angesehen werden dürfen.

Das wesentlichste Kriterium - weil klinisch überprüfbar - in der Beurteilung des erwarteten β -Blocker-Effektes sahen wir in der manuellen Kontrolle des Involutionvorganges am Uterus. Da es sich dabei um ein langsam fortschreitendes Geschehen handelt, das unter Praxisverhältnissen nicht dauernd überwacht werden kann, beschränkten wir uns auf eine mehrmalige Befunderhebung in Abständen von 1 Woche. Der jeweilige Involutionsstand wurde anhand der folgenden Erscheinungsformen des Uterus gemessen: "nicht abgrenzbar", "abgrenzbar", "umfassbar" und "vollständig involviert". Diese Einteilungsart wurde zugegebenermassen willkürlich gewählt; zwischen den einzelnen Erscheinungsbildern wurden aber bewusst deutliche Unterscheidungsmerkmale festgelegt, die den diagnostischen Möglichkeiten und Erfahrungen des Untersuchers Rechnung trugen und eine klare Zuordnung des aktuellen Uterusstatus, wie er sich anlässlich der rektalen Exploration darbietet, zu den 4 Klassen erlaubten.

Aus der Zusammenstellung der Uterusbefunde (Tab. 5) geht hervor, dass bei den Versuchstieren die Involution in der 2. Woche bereits deutlich fortgeschritten war, indem bei 55.8% der behandelten Tiere die Gebärmutter als "abgrenzbar" eingestuft werden konnte, während der gleiche Zustand nur bei 41.6% der Kontrolltiere vorgelegen hatte. Zum gleichen Zeitpunkt diagnostizierte man in beiden Gruppen bloss je 1 "umfassbare" Gebärmutter. In den nachfolgenden Untersuchungen zeigte sich indessen im Involutionsgrad keine Differenz mehr zwischen Versuchs- und Kontrolltieren. Der Anteil vollständig involvierter Uteri in der 5. Woche p.p. war in beiden Gruppen annähernd gleich, nämlich 87.4% bei den Versuchs- und 83.7% bei den Kontrolltieren. Die Zeitspanne bis zur vollständigen Involution schien in unseren Untersuchungen (Versuchs- und Kontrolltiere) vom eigentlichen Geburtsverlauf nicht beeinflusst worden zu sein (Tab. 6).

Erfahrungsgemäss setzt die ovarielle Tätigkeit später ein, wenn puerperale Uterusstörungen das normale utero-ovarielle Wechselspiel beeinträchtigen. Es lag deshalb nahe, neben der klinisch diagnostizierten Uterusgrösse zusätzlich einen absolut objektiven Sekundäreffekt der fortschreitenden Uterusinvolution für die Abschätzung der Präparatewirkung heranzuziehen. Ausgehend von der Annahme, dass sich bei den Versuchstieren unter dem Einfluss des β -Blockers der Uterus rascher als bei den Kontrolltieren zurückbildet und früher wieder jenen Zustand erreicht, in dem er sich vor der Trächtigkeit befunden hatte, dürfte erwartet werden, dass demzufolge bei den Versuchstieren auch die zyklische Ovaritätät früher als bei den Kontrolltieren in Gang kommen würde. Als zuverlässi-

ger Ausdruck einer intakten Ovarfunktion ist die Produktion von Progesteron durch das Corpus luteum bzw. die Progesteronkonzentration im peripheren Blut oder in der Milch anzusehen, die heute relativ einfach gemessen werden kann. Mit solchen Hormonanalysen war es auch möglich, die klinisch erarbeitete Tatsache zu untermauern, dass bei Kühen mit ungestörtem Puerperium eine erste, wenn auch oft stille Brunst bereits etwa 20-22 Tage p.p. stattfindet (21). Die Ergebnisse der eigenen Progesteronbestimmungen (Tab. 8) in der Milch indessen lassen keinen Unterschied zwischen Versuchs- und Kontrolltieren erkennen. In beiden Gruppen stieg die durchschnittliche Progesteronkonzentration zwischen der 2. und 3. Woche massiv an, was als Ausdruck der Wiederaufnahme ovarieller Tätigkeit interpretiert werden kann. Im weiteren Verlauf wurde die zunehmende Tendenz beibehalten, allerdings ohne Unterschied zwischen Versuchs- und Kontrolltieren.

In gleichem Sinne wie die Progesteronkonzentrationen weisen die ermittelten Rastzeiten (Tab. 10) darauf hin, dass die ovarielle Tätigkeit bei Versuchs- und Kontrolltieren gleichzeitig wieder aufgenommen wurde. Die erste Brunst wurde in der Versuchsgruppe im Durchschnitt 47.6 Tage und in der Kontrollgruppe 45.8 Tage p.p. beobachtet. Demzufolge ergab sich auch kein signifikanter Unterschied bezüglich Zeit ab Geburt bis zur 1. Belegung zwischen den beiden Gruppen (Tab. 10).

Unter den Komplikationen, die zwischen Geburt und Konzeption auftraten (Tab. 9), dominierten bei den Kontrolltieren erwartungsgemäss Zysten und einfache Gebärmutterentzündungen. Dass dieselbe Diagnose ebenso häufig bei den Versuchstieren zu stellen war, betrachten wir als Hinweis darauf, dass eine 1-wöchige Applikation des Versuchspräparates Kö 1366 die Entstehung der genannten Fruchtbarkeitsstörungen nicht zu verhindern mochte. Im weiteren fällt in unserem Untersuchungsmaterial die geringe Anzahl anöstrischer Tiere auf (Versuchs- und Kontrolltiere je nur ca. 1%). Zum einen ist dies durch die eng gefasste Definition der Anöstrie bedingt, welche funktionslose Ovarien nicht miteinbezieht: Als "anostrisch" galten nur jene Tiere, die zwar wegen Ausbleibens der Brunst vorgestellt wurden, bei denen aber rektal auf den Ovarien Funktionsstadien palpierbar waren. Zum anderen wurden die Tiere beider Gruppen aus einem bewussten oder unbewussten Interesse seitens der Betriebsleiter während der Versuchsdauer intensiver als üblich auf Brunstanzeichen beobachtet.

Erste Anhaltspunkte über den Erfolg der 1. Belegung erhielt man mittels der Trachtigkeitsfrühdiagnose anhand der Progesteronkonzentration in der Milch am Tag 21/22 post inseminationem; Prinzip und Methode dieses Tests wurden von Braun (14) ein-

gehend beschrieben. Der Vorteil des Verfahrens besteht zweifelslos darin, dass die als untrüchtig eingestuften Tiere tatsächlich leer sind, so dass sie früher als mit herkömmlicher Diagnostik dem Tierarzt zur Untersuchung bzw. Behandlung zugeführt oder von der Zucht ausgeschlossen werden können. Unsere Analysen (Tab. 11) bestätigen diesen Vorzug. Demgegenüber erwiesen sich von den 282 aufgrund der Progesteronkonzentration als trüchtig beurteilten Kühen bei der rektalen Kontrollenur 232 Tiere als trüchtig. Eine Aufschlüsselung der 21.5% positiv-falschen Labordiagnosen ergab eine ähnliche Verteilung der Ursachen, die zu einer Fehlinterpretation führen können, wie sie von Braun (14) dargelegt worden war.

Für die Beurteilung des Besamungserfolges dienten 4 verschiedene Parameter (Tab. 12). Nach der Erstkonzeptionsrate (12) lagen die Kontrolltiere mit 58.2% geringfügig vor den Versuchstieren mit 56.3%. In intensiv geführten Betrieben mit relativ kurzer Rastzeit ist mit einer eher niedrigen Erstkonzeptionsrate zu rechnen; sie nimmt keine Rücksicht darauf, ob die Tiere dann bei der 2. Belegung konzipieren; sie ist deshalb ein gutes Mass der Fruchtbarkeit für jene Betriebe, welche die Einhaltung einer optimalen Zwischenkalbezeit von 365 Tagen anstreben (12). Die Konzeptionsrate (Zit. nach 23) bezieht sich auf die Gesamtzahl aller Besamungen und liegt nach Schaetz (58) üblicherweise zwischen 89 und 92%. Lange Rastzeiten wirken sich nicht in einer Verminderung der Konzeptionsrate aus, so dass uns dieser Parameter für wirtschaftliche Ueberlegungen weniger geeignet scheint. Die Konzeptionsrate betrug bei unseren Versuchstieren 96.1% und bei den Kontrolltieren 94.1%; diese hohen Ziffern sind damit zu erklären, dass mehrere Tiere bis an die Grenze der Wirtschaftlichkeit mehrmals besamt wurden, bis letztlich doch noch eine Konzeption stattfand. Der Konzeptionsindex (Zit. nach 23) wurde für die Versuchstiere mit 1.61 und für die Kontrolltiere mit 1.56 berechnet. Erfolgreiche Besamungen drücken sich in diesem Parameter ebensowenig wie die Dauer der Serviceperioden aus. Demgegenüber werden im sog. Gesamtdindex (Zit. nach 23) auch jene Besamungen miteingerechnet, die nicht zu einer Konzeption führten. Wir betrachten deshalb den Gesamtdindex als wertvolles Mass für die Beurteilung der Fruchtbarkeitslage in einer Rinderherde. In unseren Untersuchungen erreichten die Versuchstiere einen Gesamtdindex von 1.72 und unterschieden sich damit kaum von den Kontrolltieren mit einem Gesamtdindex von 1.75.

Die Resultate der rektalen Untersuchungen zeigen, dass in der 2. Woche p.p. die Uterusinvolution der Versuchstiere weiter vorangeschritten ist (χ^2 -Test, $<0,05$).

Bunitrolol hatte somit einen positiven, allerdings nicht lange anhaltenden Effekt auf den Uterus. Bunitrolol kommt für die Praxis in dieser Dosierung nicht in Frage, da trotz der Beeinflussung der Uterusinvolution in der 2. Woche p.p. die Fruchtbarkeit der Versuchstiere nicht verbessert werden konnte.

Die β -Rezeptoren werden, wie anfangs dieses Kapitels schon erwähnt, unterteilt in β_1 - und β_2 -Rezeptoren (43,67). In den Organen befinden sich gleichzeitig β_1 - und β_2 -Rezeptoren mit Ausnahme des Herzens und der Bronchien: Das Herz wird nur von β_1 -Rezeptoren, die Bronchien werden nur von β_2 -Rezeptoren versorgt. Das Verhältnis der 2 β -Rezeptoren an den anderen Organen ist tierartlich verschieden und zudem beim einzelnen Tier nicht konstant (A1,A2). Vom Uterus der Maus ist bekannt, dass die β_2 -Rezeptoren überwiegen, und dass das Verhältnis β_1 : β_2 -Rezeptoren sich je nach Oestrogen- bzw. Progesterondominanz ändert (A5). Vom Rinderuterus ist nichts bekannt. Es ist aber durchaus möglich, dass hier ähnliche Verhältnisse vorliegen. Aus den im 2. Kapitel erwähnten Versuchen kann angenommen werden, dass Bunitrolol hauptsächlich ein β_1 -Blocker ist. Zudem haben Klemp et al. (39) für Bunitrolol eine sympathomimetische Eigenwirkung nachgewiesen. Bunitrolol ist somit ein partieller Agonist und kein reiner Antagonist. Mit dieser Eigenschaft liessen sich die inzwischen am Institut für Zucht-hygiene der Universität Zürich gewonnenen Resultate erklären (Abb. 5): Eine einmalige Gabe von 8 mg Bunitrolol 10 Minuten p.p. bzw. 16 mg 1 Tag p.p. bewirkte keine zusätzliche Uteruskontraktionen, sondern führte zu einer Tonus-senkung. Die sympathomimetische Eigenwirkung von Bunitrolol verhinderte möglicherweise bei dieser Dosierung das Zustandekommen der sympatholytischen Wirkung.

Im weiteren ist zu erwähnen, dass β -Blocker ein Rebound-Phänomen zeigen. Nach längerer Verabreichung und plötzlichem Absetzen des Medikamentes erfolgt eine überschüssende sympathomimetische Gegenreaktion. Es ist möglich, dass unter der Wirkung von β -Blockern die Anzahl der Rezeptoren vermehrt wird.

Geeignete β -Blocker wären unter Umständen durchaus in der Lage, die Uterusin-volution beim Rind nachhaltig zu fördern. Um dies zu beweisen, wären weitere Versuche nötig. Folgende Punkte müssten dabei berücksichtigt werden:

1. Es sollten selektive β_1 - und β_2 -Blocker sowie Blocker mit β_1 - und β_2 -Blockie-rung ohne sympathomimetische Eigenwirkung sein.
2. Das Präparat muss über längere Zeit verabreicht werden.

3. Ein praxisreifes Präparat müsste dann aber eine Depotwirkung haben, da die tägliche, über mehrere Wochen andauernde Applikation in der Praxis nicht möglich ist.
4. Um den Rebound Effekt zu vermeiden, dürfte das Präparat nicht abrupt abgesetzt werden.

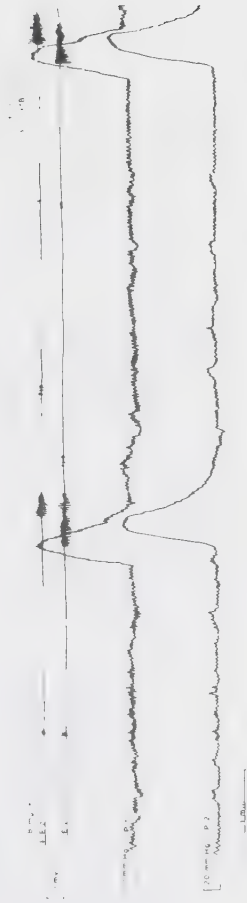
Abb. 5: Elektromyogramm (E) und Tokogramm (P) des linken Uterushorns vor und nach intravenöser Injektion von Kö 1366

a) 10 min post partum



v o r K ö 1366

n a c h K ö 1366



b) 1 Tag post partum

V O R KÖ 1366



Rd 430
5.3.1978

16 mg KÖ 1366 iv

E2

1mV

E1

nach KÖ 1366



7. Zusammenfassung

=====

An 206 Versuchs- und 221 Kontrolltieren wurde untersucht, ob durch den im Versuchspräparat Kö 1366 enthaltenen β -Rezeptorenblocker Bunitrolol die puerperale Uterusinvolution von Kühen verkürzt und damit die Zwischenkalbezeit verbessert werden kann. Für die Beurteilung der Präparatwirkung unter Feldverhältnissen dienten klinische und hormonanalytische Parameter.

Den Versuchstieren wurde während 1 Woche p.p. das Präparat als initiale Injektion und anschliessend per os verabreicht. Bei der Uterusinvolution zeigte sich in der 2. Woche eine signifikante Differenz (χ^2 -Test, $P < 0.05$). In der 3., 4. und 5. Woche p.p. aber zeigt sich kein Unterschied mehr. Auch die Fruchtbarkeitsindices unterscheiden sich nicht.

Die Resultate werden mit den Eigenschaften der β -Rezeptoren und der β -Rezeptorenblocker erklärt. Für eine endgültige Abklärung, ob β -Blocker die Uterusinvolution und die Fruchtbarkeit der Kühe positiv beeinflussen können, sind weitere Versuche nötig. Dazu sollten reine Blocksubstanzen ohne sympathomimetische Eigenwirkung verwendet werden.

8. Literaturverzeichnis

=====

- 1) Aehnelt, E. und Grunert, E.: Buiatrik.
2. Aufl., Verlag M. & H. Schaper, Hannover, 1972.
- 2) Ahlquist, R.P.: A study of the adrenotropic receptors.
Amer J Physiol, 153, 586-600, 1948.
- 3) Akatov, V.A. and Misailov, V.D.: Treatment of endometritis in cows with
hexoestrol and oxytocin.
Veterinarija 3, 90-93, 1972.
- 4) Arbeiter, K. und Lorin, D.: Ueber die Wirkung von ODA 914 (Desaminooxytocin)
auf den puerperalen Uterus von Rindern.
Wien tierärztl Mschr 60, 129-144, 1973.
- 5) Arbeiter, K.: Sterilitätsprophylaxe - eine Möglichkeit zur Bekämpfung der
Herdensterilität.
Dtsch tierärztl Wschr 80, 565-568, 1973.
- 6) Arbeiter, K.: Der Einfluss des gestörten Puerperalverlaufs auf die Reproduktionsleistung des Rindes.
Der prakt Tierarzt 8, 459-462, 1975.
- 7) Bach, S. und Priebus, G.: Untersuchungen zum Puerperalverlauf in Rinderherden.
Mh Vet Med 27, 499-502, 1972.
- 8) Bach, S.: Puerperalverlauf und Eintritt der Konzeptionsbereitschaft in Rinderherden.
Mh Vet Med 29, 448-451, 1974.
- 9) Baier, W. und Schaetz, F.: Tierärztliche Geburtskunde.
4. Aufl., Verlag Ferdinand Enke, Stuttgart, 1972.
- 10) Benesch, F. und Steinmetzer, K.: Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die normale und medikamentell beeinflusste Uterusbewegung am lebenden Rind im Puerperium. III. Mitteilung: Wirken Secalepräparate zufriedenstellend auf den puerperalen Uterus des Rindes?
Wien tierärztl Mschr 18, 193-209, 1931.
- 11) Benesch, F. und Steinmetzer, K.: Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die normale und medikamentell beeinflusste Uterusbewegung am lebenden Rind im Puerperium. IV. Mitteilung: Die Förderung der Uterustätigkeit durch Hypophysenextrakte.
Wien tierärztl Mschr 18, 577-592, 1931.
- 12) Berchtold, M. und Grunert, E.: Tierärztliche Geburtshilfe und Gynäkologie in Frage und Antwort.
Verlag Ferdinand Enke, Stuttgart, 1977.
- 13) Bostedt, H., Reissinger, H. und Grünzler, D.: Klinische Erhebungen über den Verlauf der Puerperalperiode bei Rindern aus Beständen mit Fertilitätsproblemen.
Berl Münch Tierärztl Wschr 90, 189-192, 1977.

- 14) Braun, U.: Der Progesterongehalt im Blutplasma und in der Milch während der Frühgravidität bei Kühen.
Dissertation, Veterinär-Medizinische Fakultät der Universität Zürich, 1977.
- 15) Brubacher, G. and Vuilleumier, J.P.: Clinical biochemistry principles and methods. Editors: Curtius, H.Ch. and Roth, M. Verlag Walter de Gruyter, Berlin, New York, 1974.
- 16) Buch, N.C., Tyler, W.J. and Casida, L.E.: Postpartum estrus and involution of the uterus in an experimental herd of holstein-friesian cows.
J Dairy Sci 42, 73-79, 1959.
- 17) Buchholz, W.G. and Litzke, F.: Untersuchungen zur ovariellen Aktivität bei Kühen post partum.
Mh Vet Med 29, 485-489, 1974.
- 18) Callahan, C.R., Erb, A., Surve, W. and Randel, R.: Variables influencing ovarian cycles in postpartum dairy cows.
J Anim Sci 33, 1053-1059, 1971.
- 19) Casida, L.E. and Vennzke, W.G.: Observations on reproductive processes in dairy cattle and their relation to breeding efficiency.
Proc Amer Soc Anim Prod 23, 221-223, 1936.
- 20) Casida, L.E. and Wisnicky, W.: Effects of diethylstilbestrol dipropionate upon postpartum changes in the cow.
J Anim Sci 9, 238-242, 1950.
- 21) Choi, H.S., Stöckl, W., Arbeiter, K., Rittmannsberger, F. und Bamberg, E.: Der Plasmaprogesterongehalt bei Kühen in der Puerperalphase.
Wien tierärztl Mschr 64, 10-11, 1977.
- 22) Cseh, S.: Experiments to stimulate ovarian function and uterine involution in cows after calving.
Acta vet Acad Sci Hung 21, 133-140, 1971.
- 23) Dennler, K.: Vergleichende Untersuchungen zur Erfassung der Herdensterilität.
Dissertation, Veterinär-Medizinische Fakultät der Universität Zürich, 1972.
- 24) Foote, W.D. and Saduddin, S.: Hormone treatment of post partum beef cows.
J Anim Sci 23, 592-597, 1964.
- 25) Foote, W.D., Hauser, E.R. and Casida, L.E.: Influence of progesterone treatment on postpartum reproductive activity in beef cattle.
J Anim Sci 19, 674-685, 1960.
- 26) Foote, W.D. and Hunter, J.E.: Postpartum intervals of beef cows treated with progesterone and estrogen.
J Anim Sci 23, 517-520, 1964.
- 27) Frasck, A.: Der Fluor albus des Rindes und seine Behandlung.
Vet Med Diss Stuttgart, 1911.
- 28) Garibay, M.E.: Einfluss der Energie- und Eiweissversorgung in der Hochträchtigkeit auf das Stoffwechsel- und Fruchtbarkeitsgeschehen bei Milchrindern.
Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover, 1978.

- 29) Gastauer, R.: Therapeutische Möglichkeit, den akuten Herztod von Windhunden während des Rennens durch Gabe des Beta-Blockers Carazolol zu verhüten.
Tierärztl Umschau 33, 259-262, 1978.
- 30) Giam, I.: Erfassung der postpartalen Uterusmotilität des Rindes und der motilitätssteigernden Wirkung eines Oxytocinpräparates.
Zuchthyg 30, 850-852, 1975.
- 31) Gier, H.T. and Marion, G.B.: Uterus of the cow after parturition: Involutional changes.
Am J Vet Res 29, 83-96, 1968.
- 32) Gilfrich, H.J. und Rahn, K.H.: Beta-adrenolytische Wirkungen und Kreislauffeffekte zweier neuer spezifischer beta-Rezeptoren-blockierender Substanzen.
Verh dtsh Ges inn Med 76, 925-927, 1970.
- 33) Gloor, H.: Zur Therapie der Retentio secundinarum.
Schweiz Arch Tierheilk 107, 319-329, 1965.
- 34) Günzler, O. und Jöchle, W.: Hormonale Sterilitätsprophylaxe beim Rind.
Zuchthyg 1, 109-116, 1966.
- 35) Hartmann, K.: Beiträge zur Pharmakologie der Herba Sabinae mit besonderer Berücksichtigung der motorischen Wirkung am isolierten Uterus des Rindes. Dissertation, Veterinär-Medizinische Fakultät der Universität Zürich, 1950.
- 36) Hashim, H.S.A. und Schuttringer, G.R.: Rapid determination of tocopherol in makro- and mikroquantities of plasma.
J Clin Nutr 19, 137-145, 1966.
- 37) Honnorat, C.: Etude pharmacologique de deux nouveaux adrénolytiques beta: le 2 nitrilo N isopropyl phénoxypropanolamine (Kö 1313), le 2 nitrilo N tertibutyl phénoxypropanolamine (Kö 1366).
Verlag R. Foulon & Cie, Paris, 1971.
- 38) King, G.J., Hurnik, J.F. and Robertson, H.A.: Abnormalities of reproduction function in intensively studied holstein cows.
VIII Intern Congr. of Anim. Repro. and A.I. Krakov, 1976.
- 39) Klempt, H.W., Müller, W.D. und Bender, F.: Atypische Dosis-Frequenzbeziehungen als Besonderheit eines beta-Rezeptorenblockers.
Verh dtsh Ges inn Med 79, 1015-1018, 1973.
- 40) Kucharczyk, M., Holtz, J., Stoian, D. und Bassenge, E.: Coronarfluss und Herzminutenvolumen von wachen Hunden bei körperlicher Arbeit unter beta-Rezeptorenblockade.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmac 266, 384-385, 1970.
- 41) Kudlac, E.: Physiologie des Puerperiums und einige Methoden zur Verbesserung der Fruchtbarkeit von Kühen durch die Beeinflussung dieser Periode.
Dtsch Tierärztl Wschr 78, 96-101, 1971.
- 42) Kuroiwa, A., Hamanaka, Y., Tanaka, S., Tsuchii, T. and Nuito, S.: Clinical findings on Kö 1366.
J New Remed and Clin 22, 841-849, 1973.

- 43) Lands, A.M., Arnold, A., McAnliff, J.P. and Brown, T.G.: Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature* 214, 597-599, 1967.
- 44) Leidl, W.: Standardisierung der Erhebungsmethode und die Ausarbeitung der Daten in den Zentren der künstlichen Besamung. *Artific Insem* 4, 62-80, 1964.
- 45) Marion, G.B., Norwood, J.S. and Gier, H.T.: Uterus of the cow after parturition: Factors affecting regression. *Am J Vet Res* 29, 71-75, 1968.
- 46) Marion, G.B. and Gier, H.T.: Factors affecting bovine ovarian activity after parturition. *J Anim Sci* 27, 1621-1626, 1968.
- 47) Marion, G.B., Norwood, J.S. and Gier, H.T.: Uterus of the cow after parturition: Factors affecting regression. *Am J Vet Res* 29, 71-75, 1968.
- 48) Morrow, D.A., Roberts, S.J., Mc Entee, K. and Gray, H.G.: Postpartum ovarian activity and uterine involution in dairy cattle. *J Amer Vet Med Assoc* 149, 1596-1608, 1966.
- 49) Morrow, D.A., Roberts, S.J. and Mc Entee, K.: Postpartum ovarian activity and involution of the uterus and cervix in dairy cattle.: II: Involution of uterus and cervix. *The Cornell Veterinarian* 59, 190-198, 1969.
- 50) Müller-Tyl, E., Reinhold, E. und Hernuss, P.: Gleichzeitige Anwendung einer beta-mimetischen und beta-rezeptorenblockierenden Substanz bei einer Wehenhemmung. *Z Geburtsh Perinat* 178, 128-134, 1974.
- 51) Muscholl, E. und Rahn, K.H.: Adrenerge alpha- und beta-Rezeptoren und ihre spezifischen Hemmstoffe. *Klin Wschr* 46, 113-118, 1968.
- 52) Petersen, P., Becker, H.J., Becker, C.D. und Kaltenbach, M.: Bestimmung des Wirkungseintritts und der Wirkung verschiedener beta-Sympatholytika. Vortrag, 8. Tagung Dtsch Ges Inn Med, Wiesbaden, 21.-25.04.1974.
- 53) Rasbech, N.O.: Den normale involutio uteri hos koen. *Nord Vet Med* 2, 655-687, 1950.
- 54) Richter, J. und Götze, R.: Tiergeburtshilfe. 3. Aufl., Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg, 1978.
- 55) Rommel, W. und Rommel, P.: Untersuchungen uer abortiven Wirkung von PMS und Oestradiolmonobenzoat beim Rind. *Mh Vet Med* 17, 764-769, 1962.
- 56) Rüsse, M.: Der Geburtsverlauf beim Rind. *Arch exp Vet Med* 19, 763-770, 1965.
- 57) Rüsse, M.: Beziehungen zwischen Uterusinvolutions und Konzeptionsfähigkeit beim Rind. *Zuchthyg* 3, 183-190, 1968.

- 58) Schaetz, F.: Die Aufgaben des Tierarztes in der Künstlichen Besamung.
Mh Vet Med 14, 65-70, 1959.
- 59) Schulz, L. und Grunert, E.: Physiologie und Pathologie der puerperalen Involution des Rinderuterus.
Dtsch Tierärztl Wschr 66, 29-37, 1959.
- 60) Schvarc, F.: Zur Anwendung einiger Uterotonika bei Puerperalendometritis.
Fortpfl Haust 4, 79-88, 1968.
- 61) Sonderegger, J.: Die Furchtbarkeit des Rindes und ihre Beziehungen zu einigen Ernährungsfaktoren.
Dissertation, ETH, Zürich, 1976.
- 62) Stubbe, J., Toffia, G. und Rommel, P.: Einfluss der Steroidverbindungen auf das Puerperium des Rindes.
Mh Vet Med 26, 587-590, 1971.
- 63) Tennant, B., Kendrick, J.W. and Peddicord, R.G.: Uterine involution and ovarian function in the postpartum cow. A retrospective analysis of 2338 genital organ examinations.
The Cornell Veterinarian 57, 543-557, 1967.
- 64) Tennant, B. and Peddicord, R.G.: The influence of delayed uterine involution and endometritis on bovine fertility.
The Cornell Veterinarian 58, 185-192, 1968.
- 65) Thatcher, W. and Wilcox, C.J.: Postpartum estrus as an indicator of reproductive status in the dairy cow.
J Dairy Sci 56, 608-610, 1973.
- 66) Wälchli, R.: Verlaufsuntersuchungen von Progesteron und klinisch-chemischen Blutparametern bei Kühen während Spätgravidität, Geburt und Puerperium.
Dissertation, Veterinär-Medizinische Fakultät der Universität Zürich, 1978.
- 67) Wagner, J.: Beitrag zur Pharmakologie der β -Adrenolytika.
Dtsch Med Wschr 48, 2442-2448, 1970.
- 68) Wagner, W.C. and Hansel, W.: Reproductive physiology of the post partum cow. Part I: Clinical and histological findings.
J Reprod Fert 18, 493-500, 1969.
- 69) Walther, A.: Stand und Perspektiven der Sterilitätsbekämpfung in der Rinderzucht.
Mh Vet Med 10, 543-547, 1955.
- 70) Warnick, A.C.: Factors associated with the interval from parturition to first estrus in beef cattle.
J Anim Sci 14, 1003-1010, 1955.
- 71) Wohanka, K. und Hubrig, H.: Unphysiologische Uterusinvolution als Vorbedingung des Haftens von bakteriellen Genitalinfektionen beim Rind.
Zuchthyg Fortpfl.störungen u Besamung 5, 336-375, 1961.
- 72) Wohanka, K.: Zur Frage der sogenannten stallspezifischen Genitalinfektionen des Rindes.
Mh Vet Med 26, 401-407, 1971.

- 73) Wüest, M.: Untersuchungen über die Beziehungen der Milchleistung und des Laktationsverlaufes zur Fruchtbarkeit beim Schweizerischen Braunvieh. Dissertation, Veterinär-Medizinische Fakultät der Universität Zürich, 1975.
- 74) Wismann, E.: Zur Anwendung der Herba Sabinae und Cortex Chinae als Uterinum beim Rind.
Schweiz Arch Tierheilk 83, 254-263, 1941.
- 75) Zerobin, K.: Die Uterusbewegungen bei Kühen während der Geburt und der Nachgeburtsphase.
Schweiz Arch Tierheilk 112, 544-560, 1970.

Ergänzung zum Literaturverzeichnis*

- A1) Ariens, E.: The classification of beta-adrenoceptors. 2.
Trends Pharmacol Sci 2, 170-172, 1981
- A2) Daly, M.J.: The classification of beta-adrenoceptors. 1.
Trends Pharmacol Sci 2, 168-169, 1981.
- A3) Hoffmann, B.B. and Lefkowitz, R.J.: Radioligand binding studies of adrenergic receptors: New insights into molecular and physiological regulation.
Ann Rev Pharmacol Toxicol 20, 581-608, 1980.
- A4) Langer, S.Z.: Presynaptic regulation of the release of catecholamines.
Pharmacol Rev 32, 337-362, 1980.
- A5) Nahorski, S.R.: Identification and significance of beta-adrenoceptor subtypes.
Trends Pharmacol Sci 2, 95-98, 1981.

* Literatur, die seit dem Einreichen der Dissertation erschienen ist.

Allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, möchte ich herzlich danken.

Insbesondere:

Allen Landwirten, die ihre Tiere zur Verfügung stellten

Meinen Eltern

Herrn Prof. Dr. E. Jenny, Direktor des Institutes für Pharmakologie und Biochemie der Universität Zürich

Herrn Prof. Dr. K. Zerobin, Direktor des Institutes für Zuchthygiene der Universität Zürich

Herrn Dr. M. Döbeli, Oberassistent am Institut für Zuchthygiene der Universität Zürich

Frl. C. Rüegg, Laborantin am Institut für Zuchthygiene der Universität Zürich

Herrn Dr. J. Bieri, Hagendorn

Herrn Dr. J. Kennel, Sins.

Curriculum vitae

=====

26. Juli 1950	geboren in St. Gallen
1957-1965	Primar- und Sekundarschule in Arbon
1966-1970	Kantonsschule Frauenfeld
	Matura Typus B
1970-1971	Studium an der Medizinischen Fakultät Basel
1971-1975	Studium der Veterinärmedizin an der Universität Zürich
November 1975	Staatsexamen als Tierarzt
seit 1975	neben der praktischen Tätigkeit Arbeit an der Dissertation am Institut für Zucht- hygiene der Universität Zürich

